Aus der Medizinischen Poliklinik
der Universität Tübingen
Kommissarische Leitung: Professor Dr. M. Eggstein

Klinische Ergebnisse bei der Behandlung des Hirsutismus mit Cyproteronazetat und Äthinylöstradiol

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Marianne Kegel
aus Köln-Lindenthal

1980

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Universität Tübingen
Kommissarische Leitung: Professor Dr. M. Eggstein

Klinische Ergebnisse bei der Behandlung des Hirsutismus mit Cyproteronazetat und Äthinylöstradiol

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Marianne Kegel
aus Köln-Lindenthal

1980

Dekan: Professor Dr. H. Heimann
Berichterstatter: Professor Dr. F. Seif
(Professor Dr. M. Eggstein)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (07472) 22145

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung 1

A Definition 1

B Stoffwechsel der Androgene bei der Frau 1

II. Material und Methoden 11

III. Ergebnisse 14

a) Anamnestische Symptomatologie 14

b) Enzymdefekte 16

Fraktionierte 17-Ketosteroide 19

Gesamt-17-Ketosteroide, Testosteron, Diagnose 21

Verteilung der Enzymdefekte 22

Mittelwerte 23

c) Mittelwertvergleiche und Korrelationen 24

Vergleich der Mittelwerte der fraktionierten 17-Ketosteroiden 25

Vergleich der Mittelwerte von Testosteron 26

Korrelationen 27

d) Behandlungserfolg 28

Übersicht über Behandlungserfolg 32

IV. Diskussion der Ergebnisse 34

V. Zusammenfassung 39

VI. Literaturverzeichnis 40

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548921_0068

I EINLEITUNG

A Definition

Unter Hirsutismus versteht man ein vermehrtes Haarwachstum im Gesicht und am Körper bei der Frau.

Das vermehrte Haarwachstum betrifft vor allem Oberlippe, Bartbereich und Beine, aber auch den Brustbereich (perimamillär) und die suprapubische Region. Abzugrenzen davon ist der Virilismus, wo es außerdem zu Atrophie der Mamma, einer Zunahme der Muskelmasse und Umverteilung des Körperfetts, Glatzenbildung im Schläfenbereich, tiefer Stimme und Klitorishypertrophie kommt.

Als Ursache des Hisutismus wird heute allgemein ein gestörter Androgenstoffwechsel angenommen.

B Stoffwechsel der Androgene bei der Frau

Alle Androgene entstehen entweder aus Pregnenolon (Δ^5-Stoffwechselweg) oder Progesteron (Δ^4-Stoffwechselweg).

Die Testosteronproduktion bei Frauen erfolgt zu 60% über den Δ^4-Stoffwechselweg aus Androstendion (39). Dieses hat ebenso wie sein Vorläufer Dehydroepiandrosteron kaum eine androgene Wirkung.

Ursprungsort der Androgene

Die Androgene stammen zum einen aus Ovar und Nebennierenrinde (weniger als 50% der zirkulierenden 17β-Hydroxysteroide) zum anderen aus dem extraglandulären Stoffwechsel.

Die Nebennierenrinde produziert hauptsächlich Dehydroepiandrosteron bzw. Dehydroepiandrosteronsulfat und Androstendion, zu dessen Produktion sie mit 50% beiträgt (23). Testosteron wird von ihr nur wenig produziert (39, 23). Dabei ist die Androgensynthese ein Nebenprodukt der Corti-

solsynthese (15). Nach anderen Autoren stammen 90% des Androstendion und 40% des Testosteron aus der Nebennierenrinde (31). Die Bildung von Androgenen im Ovar erfolgt hauptsächlich im Stroma (39). Über den relativen Anteil der Androgenproduktion bestehen widersprüchliche Angaben.

Nach Rosenfield (15) wird im Ovar überhaupt kein Dehydroepiandrosteronsulfat gebildet. Nach Schindler (39) produziert das Ovar ca. 4 - 10% des Dehydroepiandrosteronsulfats, ca. 45 bis 70% des Androstendions und etwa 33 - 60% des Testosterons. Von wesentlicher Bedeutung für die Produktion von Androgenen bei der Frau ist der extraglanduläre Stoffwechsel. 50 - 60% des Plasmatestosterons stammen aus extraglandulärer Umwandlung von Androstendion (39, 24, 57). Die extraglanduläre Umwandlung von Dehydroepiandrosteron zu Androstendion und Testosteron ist dagegen nicht wesentlich (39). Jedoch stammen 50% des Plasma-Androstandiol aus Dehydroepiandrosteron (15, 65). Die gesamte Dihydrotestosteronbildung findet durch periphere Umwandlung statt. Dabei stammen 2/3 peripher aus Androstendion, das übrige 1/3 hauptsächlich peripher aus Testosteron (39, 15, 31).

Wesentlich bei der peripheren Umwandlung der Androgene ist auch noch die Bildung von Östrogenen aus Androgenen. Die hauptsächlichen Organe, in denen die Steroid-Umwandlung erfolgt, sind Placenta, Lunge, Leber, Haut und die Androgen-Erfolgsorgane (15, 53).

Kontrolle der Androgenpoduktion

Durch welche Mechanismen die Androgen-Produktion bei der Frau kontrolliert wird, ist noch nicht geklärt.

Die Bildung von Androgenen in der Nebennierenrinde ist bekanntlich ein Nebenprodukt der Cortisolsynthese. Da ACTH die Nebennierenrinden-Sekretion stimuliert, andererseits aber die ACTH-Ausschüttung durch den Cortisol-Mangel im Blut bzw. durch Stress (1, 15, 43) stimuliert wird, kann es keinen negativen Feed-back-Effekt der Androgene auf das

Hypothalamus-Hypophysensystem geben.

In welchem Ausmaß Androgene in der Nebennierenrinde als Reaktion auf eine Erhöhung des ACTH-Spiegels gebildet werden, hängt von den Enzymen ab, die an der Steroidsynthese in der Nebennierenrinde beteiligt sind. So führt zum Beispiel die bekannte Insuffizienz der Cortisol-Biosynthese durch den 21-Hydroxylase-Mangel zur vermehrten Bildung von Androgen-Vorstufen (15).

Ebenso wie die adrenale Produktion von Androgenen wird auch die ovarielle nicht durch den Plasma-Spiegel der Androgene gesteuert, da die Gonodotropin-Sekretion abhängig vom Östrogen- und Gestagen-Spiegel ist (15, 43, 1). Es ist unklar, welche Faktoren die Menge der ovariellen Androgen-Produktion bestimmen, da die Östrogen/Gestagen-Produktion nicht direkt mit der Androgen-Produktion gekoppelt ist. Es wird jedoch diskutiert, daß erhöhte Androgen-Spiegel einen hemmenden Einfluß auf den Hypothalamus und damit auf die Ausschüttung der Gonodotropine haben (39). Sie könnten auch durch periphere Umwandlung zu Östrogenen auf das Ovar selbst oder auf das Hypothalamus-Hypophysensystem wirken (39).

Biologische Aktivität

Die wichtigsten im Plasma zirkulierenden Androgene sind die 17β-Hydroxysteroide: Testosteron, Androstendiol, Dihydrotestosteron und 3α-Androstandiol. Sie sind zu 47%, 32%, 12% und 9% für die androgene Wirkung verantwortlich (15).

Die 17-Ketosteroide Dehydroepiandrosteron und Androstendion sind selbst nur schwach androgen wirksam, sie spielen aber eine entscheidende Rolle als Voräufer der Androgene. Dabei erhöht die 17β-Reduktion eines 17-Ketosteroids merklich seine Androgenizität.

Die biologische Aktivität der im Blut zirkulierenden Androgene ist abhängig von ihrer Bindung an Plasma-Proteine (12, 15, 31, 33, 43, 44, 46, 47, 68).

Ca. 99% der 17β-Hydroxysteroide bei der Frau sind an

Plasma-Proteine gebunden, von denen das Wichtigste das TeBG (Testosterone Estradiol Binding Globulin) ist (15, 67). Es hat die höchste Affinität zu den freien Steroiden und bindet auch Östradiol.

Die Bindungs-Kapazität des TeBG ist bei Männern niedriger als bei Frauen, so daß bei normalen erwachsenen Männern ca. 2% das Testosteron in freier Form zirkulieren, gegenüber Frauen 1%. Die freie Form ist umgekehrt proportional dem TeBG-Spiegel (15); sie kann ins Gewebe diffundieren und somit biologisch wirksam werden.

Der bestimmende Faktor für die TeBG-Bindungskapazität ist anscheinend das Verhältnis Östrogen/Androgen, wie Studien mit simultanen Injektionen von Androgenen und Östrogenen gezeigt haben (44, 68).

So kommt es zum Beispiel in der Schwangerschaft durch die erhöhten Östrogenspiegel zu erhöhten TeBG-Spiegeln, die anscheinend die Wirkung der in der Schwangerschaft erhöhten Testosteronproduktion kompensieren. Die Gabe von Testosteron bei normalen Frauen senkt dagegen ihren TeBG-Spiegel (47).

Die TeBG-Bindungskapazität steht in direkter Beziehung zur MCR (metabolic clearance rate): Dafür ist einmal entscheidend der Anteil der freien Steroide, bzw. das Ausmaß der Eiweißbindung. Schwach gebundene Steroide stehen zum Abbau in der Leber bereit, TeBG-gebundene dagegen nicht.

Abbau der Androgene

Der Hauptabbau des Testosteron findet in der Leber statt. Dabei gibt es zwei wesentliche Abbauwege:

1. Der 17-Keto-Weg, bei dem die 17β-Hydroxy-Gruppe als Testosteron zur 17-Keto-Gruppe oxydiert wird. Es entsteht Androstendion, das durch weitere Reduktionen am A-Ring zu Androsteron und Ätiocholanolon abgebaut wird.
2. Der 17β-Hydroxy-Weg, bei dem die 17β-Hydroxy-Gruppe erhalten bleibt und sich die Inaktivierung nur am A-Ring

abspielt. Es entstehen 5α- und 5β-Dihydrotestosteron und die epimeren 3,17-Diole der 5α- und 5β-Androstanreihe. Da die C-19-Steroide mit funktioneller 17β-Gruppe eine stärkere androgene Wirksamkeit haben als ihre Oxydationsprodukte, entstehen beim 2. Weg mehr androgen wirksame Produkte (31).

Dadurch, daß die Inaktivierung der Androgene auf verschiedenen Wegen stattfindet, haben die Gesamt-Urin-17-Ketosteroide nur einen geringen Aussagewert bezüglich der aktiven zirkulierenden Androgene. Es können nur stark pathologische Abweichungen erfaßt werden.

Wirkung der Androgene am Erfolgsorgan

Voraussetzung für die Wirksamkeit ist, daß die ungebundenen Androgene aus dem vaskulären in den interstitiellen Raum diffundieren. Dabei bestimmen die Differenzen in der Bindungsstärke eines Androgens an TeBG die Rate des Übergangs aus dem Plasma ins Gewebe. Dies zeigt sich in der inversen Korrelation zwischen MCR und des Ausmaßes der Bindung an TeBG (15, 68).

Im Zielorgan wird Testosteron durch die 5α-Reduktase innerhalb der Mikrosomen oder Nuklei zu Dihydrotestosteron (DHT) und Androstandion umgewandelt. Androstendion und Dehydroepiandrosteron werden ebenfalls in den Zellen des Erfolgsorgans zu Dihydrotestosteron umgewandetl (39, 64).

DHT bindet sich daraufhin an ein zytoplasmatisches Protein, indem es den "Komplex I" bildet. Dieser Komplex bindet sich an spezifische Nuclear-Rezeptoren. Einige Wirkungen der Androgene auf das Gehirn entstehen jedoch nicht durch DHT, sondern werden durch Konversion zu Östrogen verursacht (15).

Gestörter Androgenstoffwechsel beim Hirsutismus

Als Ursache des Hirsutismus wird heute allgemein eine vermehrte Produktion von Androgenen oder eine gesteigerte

Empfindlichkeit der Erfolgsorgane für Androgene angenommen.

Der genaue Mechanismus, der der Kontrolle des Haarwachstums durch die Hormone zugrunde liegt, ist noch nicht sicher geklärt (41). Es ist jedoch anzunehmen, daß die androgenen Hormone zu den wichtigsten Faktoren gehören, die das Wachstum des Haarfollikels beeinflussen, indem sie den Übergang vom Lanugohaar zum terminalen Haar induzieren. Es scheint, daß wenn dieser Übergang einmal geschehen ist, das Haar vom Typ her terminal bleibt. Es reichen dann geringe Mengen des Hormons aus, um das volle Wachstum zu erhalten. Selbst die völlige Entfernung der wichtigsten Quelle der androgenen Hormone führt dann nicht mehr zwangsläufig zur Rückbildung. So wurde bei männlichen Erwachsenen nach postpubertaler Kastration in vielen Fällen kein merklicher Rückgang von Gesichts- und Körperbehaarung bemerkt (34). Anscheinend ist auch der Zeitraum, in der sich der Übergang vollzieht, von Bedeutung. Bei Patientinnen mit virilisierenden Tumoren, bei denen sich der Hirsutismus innerhalb kurzer Zeit entwickelt hatte, kam es zu einem deutlichen und schnellen Rückgang der Behaarung nach chirurgischer Entfernung des Tumors. Bei Patientinnen mit Stein-Leventhal-Syndrom kommt es jedoch nach Resektion der Ovarien meistens zu keinem Rückgang der Behaarung (17).

Als Ursache der vermehrten Androgen-Produktion kommen abnorme Fermentaktivitäten des Ovars und der Nebennierenrinde in Betracht, sowie Neubildungen dieser Organe.

Bei folgenden Krankheitsbildern kommt es zu vermehrter adrenaler Androgenbildung: M. Cushing, extrahypophysäre ACTH-Bildung, Akromegalie, Nebennierenrinden-Tumoren (Adenom, Karzinom), Fermentdefekte der NNR.

Krankheitsbilder mit vermehrter ovarieller Testosteronbildung sind Stein-Leventhal-Syndrom, Ovarialtumoren (Arrhenoblastom, Lipoidzelltumoren). Außerdem ist natürlich auch noch eine iatrogene Auslösung des Hirsutismus, zum Beispiel durch Anabolika, möglich.

Die Virilisierenden Tumoren der NNR und der Ovarien -

letztere sind selten - lassen sich durch klinische Untersuchungen und Laborwerte leicht von den Fällen abtrennen, bei denen lediglich eine gering vermehrte Androgenproduktion aus NNR oder Ovar stattfindet.

Bei den meisten Fällen von Hirsutismus liegt nur eine milde Form von Androgenüberschuß vor. Es finden sich sehr unterschiedliche Angaben in der Literatur über die Erhöhung des Testosteronspiegels bei diesen Patientinnen. Sie reichen von weniger als 10% bei einigen bis zu 100% bei anderen (34). Die Differenzen lassen sich durch unterschiedliche Labormethoden, unterschiedliche Methoden bei der Blutentnahme und unterschiedliche Bewertungskriterien erklären. Das Ausmaß der Testosteronerhöhung scheint nicht in direktem Zusammenhang mit dem Grad des Hirsutismus zu stehen. Dabei ist auch zu berücksichtigen, daß das Gesamt-Plasma-Testosteron nur sehr ungenau die tatsächlich wirksame Androgenmenge wiedergibt (34, 44, 46, 60).

Bei Frauen mit Hirsutismus scheint eine Senkung des TeBG-Spiegels bzw. eine verminderte Bindungskapazität des TeBG typisch zu sein (55, 46). Rosenfield fand bei Frauen mit Hirsutismus eine Erhöhung des totalen Plasma-Testosteronspiegels in 35%, während das freie Testosteron in 60% erhöht war. Bei 60% der Frauen mit erhöhtem freien Testosteron war dies auf erniedrigte TeBG-Spiegel zurückzuführen. Bei 10% war der Grund eine Verdrängung des Testosterons aus seiner Bindung durch andere erhöhte 17β-Hydroxysteroide (44). Es ist auch möglich, daß der Hirsutismus nicht auf eine Erhöhung des freien Testosteron, sondern anderer 17β-Hydroxysteroide zurückzuführen ist. So wurde auch ein erhöhter freier 17β-Hydroxysteroid-Index bei Männer gegenüber Frauen gefunden (44).

Bei einer anderen Untersuchung wurden bei 13 von 17 Frauen mit Hirsutismus erhöhte freie 17β-Hydroxysteroide gefunden (12).

Durch Messungen der Produktionsraten von Testosteron und Androstendion und des Ausmaßes der Konversion von Androstendion zu Testosteron konnte ausgeschlossen werden,

daß die erhöhten Androgenspiegel z.B. beim Stein-Leventhal-Syndrom aus vermehrter peripherer Konversion von Testosteron aus Androstendion herrühren. Sie sind deshalb auf vermehrte direkte Sekretion von NNR und Ovar zurückzuführen (56, 46).

Ob der Ursprung der erhöhten Androgen-Produktion im Ovar oder in der NNR liegt, kann durch Suppression mit Dexamethason und Stimulation mit ACTH und HCG festgestellt werden. Die Meinungen über die Zuverlässigkeit dieser Methoden gehen allerdings auseinander. So fand zum Beispiel Bardin, daß sowohl bei Patientinnen mit nachgewiesenen Stein-Leventhal-Syndrom als auch bei solchen mit sogenanntem idiopathischem Hirsutismus die Produktion von Testosteron und Androstendion teilweise über das normale Maß hinaus unterdrückt wurde (56).

Es bestehen auch Hinweise, daß die exzessive Produktion von Androgenen aus der NNR auch das Ovar beeinflussen kann und umgekehrt (34).

Untersuchungen mit Katheterisierung des ovariellen und adrenalen Venenblutes zeigten, daß es bei 33% der Frauen, deren Androgene nachgewiesenermaßen aus dem Ovar stammten, zu einer signifikanten Suppression nach Dexamethason kam (69).

Ein Grund für die Wechselwirkung zwischen ovarieller und adrenaler Androgen-Überproduktion könnte sein, daß relativ große Mengen von Androstendion, Testosteron und Dehydroepiandosteron die Aktivität der 11β-Hydroxylase hemmen, wie es unter in vitro Bedingungen der Fall ist. Außerdem hemmen Östrogene in hohen Mengen die Aktivität der 3β-Dehydrogenase - Δ 5,4-Isomerase. So könnte bei einigen Patientinnen die primäre Ursache der Androgen-Überproduktion ein polyzystisches Ovar sein, als Folge der abnormalen Androgen-Östrogen-Verhältnisse könnte eine Enzym-Insuffizienz in der NNR induziert werden.

Umgekehrt könnte eine milde kongenitale adrenale Hyperplasie polyzystische Ovarien herbeiführen. So führte exogene Anwendung von Dehydroepiandrosteron und Androstendion

zu vergrößerten polyzystischen Ovarien bei Ratten. Bei Frauen mit Nebennierenrinden-Adenom wurden vergrößerte polyzystische Ovarien gefunden (23).

Behandlung mit Antiandrogenen

Schon seit längerer Zeit wurde versucht, eine Besserung des Hirsutismus durch adrenale und ovarielle Suppression durch Medikation mit Glukokortikoiden und hormonellen Kontrazeptiva zu erzielen. Obwohl dabei der Androgenspielge teilweise erheblich gesenkt wurde, stellte sich auch nach Langzeit-Behandlung kein befriedigender Erfolg ein. Oft kam es zu überhaupt keiner Besserung des Hirsutismus (34, 17).

Dabei versteht man unter Antiandrogenen Substanzen, die die Wirkungen der Androgene an ihren Erfolgsorganen aufzuheben vermögen. Nicht darunter fallen Stoffe, die nur über eine Beeinflussung der gonadotropen Hypophysenfunktion die testikuläre Androgensynthese hemmen. Es handelt sich dabei stets um synthetische Substanzen, da Antiandrogene in der Natur nicht vorkommen sollen (37).

Im Jahre 1963 gelang Wiechert die Synthetisierung von Cyproteron und seinem Acetat (70). Von Neumann wurde tierexperimentell die antiandrogene Partialwirkung dieses Progestagens nachgewiesen (71).

Die Hauptwirkung von Cyproteronacetat kommt wahrscheinlich durch einen kompetitiven Antagonismus an den Rezeptoren der Erfolgsorgane zustande. Untersuchungen vor allem an der tierischen und menschlichen Prostata haben gezeigt, daß es für Androgene sowohl Affinitäten zu einem Rezeptor im Cytoplasma als auch im Zellkern gibt. Der Plasmarezeptor soll lediglich dem Transport des Hormons zum Zellkern dienen, wo es dann seine Wirkung entfaltet (14, 13). Es wurde nachgewiesen, daß die Bindung von 5α-Dihydrotestosteron an den Androgen-Rezeptor von verschiedenen Antiandrogenen, darunter auch Cyproteron-Acetat, verhindert wird (72, 73, 74).

Bei anderen Untersuchungen fand sich ein wechselseitiger Antagonismus zwischen Cyproteronacetat und Testosteron: Cyproteronacetat hinderte die Aktionen von Testosteron und Testosteron verminderte einige Effekte von Cyproteronacetat. Um das zu erklären, kann man annehmen, daß der Androgen-Rezeptor ein allosterisches Protein mit mehreren Bindungsstellen ist (18, 20). Cyproteronacetat bot sich somit zur Behandlung des Hirsutismus an.

Zum ersten Mal berichteten dann Hammerstein und Mitarbeiter 1969 über die Behandlung mit Cyproteronacetat, wobei sie dieses Antiandrogen wegen seiner starken gestagenen Wirkung und seines Depot-Effekts als sogenanntes umgekehrtes Sequenzpräparat anwandten. Seitdem liegen zahlreiche positive Berichte vor.

II Material und Methoden

Untersuchungsgang

Bei 41 Patientinnen, die wegen Hirsutismus die medizinische Klinik aufsuchten, teilweise auch mit den Begleitsymptomen Akne und diffuse Alopezie, wurden parallel zu einer psychologischen Exploration die somatischen Daten vor und nach Behandlung mit Cyproteronacetat und Äthinyl-Östradiol erhoben.

Die Kontrolluntersuchung fand nach 5 Behandlungszyklen statt. Von den Patientinnen erschienen allerdings nur 26 zur Kontrolluntersuchung, die meisten gaben keine Begründung für Fernbleiben an. Bei einer Patientin wurde klinisch ein Nebennierenrinden-Adenom ausgeschlossen.

Die Patientinnen erfüllten folgende Bedingungen:

- Ein Stein-Leventhal-Syndrom war durch vorhergehende Untersuchung ausgeschlossen.
- Es fanden sich keine ausgesprochenen Virilisierungszeichen wie tiefere Stimme (ausgenommen eine Patientin, die annamnestisch mit einem Hormonpräparat behandelt worden war), Zunahme der Muskelmasse oder Klitorishypertrophie.
- Die Pubertät war abgeschlossen.
- Die Patientinnen waren noch nicht in der Menopause.
- Ein Hypophysentumor war durch Sella-Aufnahmen ausgeschlossen.
- Ebenso war eine Schwangerschaft ausgeschlossen.
- Es wurden keine zusätzlichen Hormone angewandt.

Folgende somatischen Daten wurden vor der Behandlung erhoben:

- Laborwerte:
  Gesamt-Plasma-Testosteron
  Gesamt-Urin-17-Ketosteroide
  Fraktionierte 17-Ketosteroide im Urin, nach denen eine Klassifizierung eines möglichen Enzymdefektes durchgeführt wurde (76).

Auf Suppressions- und Stimulationstests wurde verzichtet.
Bestimmung von Gewicht und Blutdruck.
Außerdem wurden die routinemäßigen Laborwerte (BB, Enzyme etc.) bestimmt, die aber in dieser Arbeit nicht berücksichtigt werden.

- An anamnestischen Daten wurden erhoben:
  Familiäre Belastung
  Erstmaliges Auftreten des Hirsutismus
  Menarche
  Zyklusverhalten
  Vorbehandlung mit Ovulationshemmern
  Fertilität (Geburten)

- Der Hirsutismus wurde nach folgenden drei Schweregraden aufgeteilt:
  III Schwer: Ausgeprägte Behaarung von Stamm, Extremitäten und Gesicht, bei dem täglich kosmetische Maßnahmen, wie Auszupfen, Wachs oder epilierende Cremes notwendig sind.
  II Mäßig: Ebenfalls ausgeprägte Gesichts- und Körperbehaarung, bei der lediglich 2-3 mal pro Woche Epilation notwendig ist.
  I Leicht: Nur mäßig vermehrte Behaarung, vor allem im Gesicht. Oft keine kosmetischen Maßnahmen nötig.
  Die Akne wurde nach ihrer Lokalisation

  a) im Gesicht
  b) Brust
  c) Rücken

  eingeteilt.
  Bei einigen Patientinnen fand sich auch zusätzlich eine diffuse Alopezie.

- Bei der Nachuntersuchung wurden RR und Gewicht kontrolliert, sowie der Behandlungserfolg und etwaige Nebenwirkungen festgestellt.

Der Behandlungserfolg wurde folgendermaßen eingeteilt:

1. Voller Erfolg bei völliger Rückbildung des Hirsutismus.
2. Teilerfolg, wenn sich der Hirsutismus deutlich gebessert hatte.
3. Keine Besserung.
4. Verschlechterung.

Die Beurteilung des Behandlungserfolges stützte sich auf die subjektiven Angaben der Patientinnen (Häufigkeit der Epilation) und den klinischen Aspekt.

Die Behandlung erfolgte nach der umgekehrten Zweiphasentherapie nach Hammerstein mit je zwei Tabletten Androkur (2 x 50 mg Cyproteronacetat) über 10 Tage ab dem 5. Tag nach Einsetzen der Abbruchblutung und zwei Tabletten Progynon C (2 x 0,002 mg Äthinylöstradiol) ab dem 5. Tag des Zyklus über 21 Tage.

Die statistischen Berechnungen wurden nach dem Student - t - Test durchgeführt.

III Ergebnisse

a) Anamnestische Symptomatologie

1. Durchschnittsalter (± Standardabweichung) bei Erstuntersuchung und Dauer des Hirsutismus, Menarche.

Menarche-alter/Jahre	Alter bei Krankheits-beginn/Jahre	Erstunter-suchung/ Jahre	Erkrankungs-dauer/Jahre
13,3 ± 1,6	18.0 ± 4,5	28,7 ± 8,1	10.7 ± 6,3

Das Durchschnittsalter war bei Erstuntersuchung 28,7 Jahre, das Menarchenalter war mit 13,3 Jahren normal.

Der Krankheitsbeginn lag bei Frauen über dem 30. Lebensjahr, bei 3 Frauen vor dem 11. Lebensjahr. Der Prozentsatz der Frauen, die vor dem 20. Lebensjahr erkrankten, entspricht mit 56% den von Gemzell und von Zerssen angegebenen Werten (55 und 60%).

Bei zwei Frauen kam es nach einer Schwangerschaft bzw. unter der Einnahme von Ovulationshemmern zu einer Verstärkung des Hirsutismus, während er bei einer anderen während der Schwangerschaft abnahm. Bei einer Patientin trat der Hirsutismus nach Injektionen von Anabolika auf. Die Erkrankungsdauer schwankte zwischen 1 und 21 Jahren.

2. Hirsutismus

Alle Patientinnen hatten einen mehr oder weniger ausgeprägten Hirsutismus

Patientin-nenzahl	Hirsutismus leicht	mäßig	schwer
41	25 (61%)	13 (32%)	3 (7%)

3. Akne und Alopezie

16 Patientinnen (40%) hatten zusätzlich eine Akne, dabei 15 im Gesicht und 2 bzw. 7 im Brustbereich und auf dem Rücken.
Andere Autoren berichten über 50% ihrer Patientinnen mit Hirsutismus, die zusätzlich an einer Akne leiden (31, 32).
Bei 5 Patientinnen trat außerdem eine diffuse Alopezie auf (12%).

4. Zyklusstörungen

Insgesamt lagen bei 44% der Patientinnen Zyklusstörungen vor, dabei nur in einem Fall eine Polymennorhoe. Eine Amenorrhoe war in keinem Fall vorhanden.

Gesamtzahl der Patientinnen	Eumenorhoe	Oligomenorhoe	Polymenorhoe
41	23 (56%)	17 (42%)	1 (2%)

5. Fertilität

49% der Patientinnen hatten insgesamt eine oder mehrere Schwangerschaften, davon hatten insgesamt 15% einen oder mehrere Aborte.

Anzahl (Schwangerschaft, Geburt, Aborte) je Patientin	Anzahl der Patientinnen mit Schwangerschaft	Schwanger-schaften	Anzahl der Patientinnen mit Geburten	Geburten	Anzahl der Patientinnen mit Aborten	Aborte
1	3 (7%)	3	6 (15%)	6	4 (10%)	4
2	12 (29%)	24	11 (27%)	22	2 (5%)	4
3	2 (5%)	6	2 (5%)	6	-	-
4	2 (5%)	8	1 (2%)	4	-	-
5	1 (2%)	5	-	-	-	-
Gesamtzahl	20 (49%)	46	20 (49%)	38	6 (15%)	8

Die Prozentangaben in obiger Tabelle beziehen sich auf die Gesamtzahl von 49 Patientinnen.

6. *Vorhergehende Behandlung mit Ovulationshemmern*

24% der Patientinnen nahmen direkt vor der Antiandrogenbehandlung Ovulationshemmer. Dabei kam es nach Angaben der Patientinnen in keinem Fall zu einer Besserung des Hirsutismus, in einem Fall sogar zu einer Verschlechterung.

7. *Gewicht*

Über ihrem Normalgewicht nach Broca lagen 23 = 56% der Patientinnen. Die durchschnittliche Erhöhung des Broca-Indexes aller Patientinnen betrug jedoch nur 109%.
Der Mittelwert aller Patientinnen lag bei 62,6 kg ± 11,4.

8. *Blutdruck*

Der Mittelwert des diastolischen Wertes aller Patientinnen betrug 82,2 ± 8,5 mm Hg, der systolische 131,5 ± 16,5 mm Hg.
10 Patientinnen (24%) hatten einen über 135 mm erhöhten systolischen Blutdruck, 8 hatten einen über 85 mm erhöhten diastolischen Blutdruck.

9. *Familiäre Belastung*

Bei 15 Patientinnen (37%) lag eine familiäre Belastung vor. Meistens handelte es sich um die Mutter oder Schwester.

b) Enzymdefekte

Die fraktionierten 17-Ketosteroide wurden nach der von Göbel, Heni und d'Addabo entwickelten Methode bestimmt. Ein C_{21}-Hydroxylase-Mangel wurde diagnostiziert, wenn Adrenosteron in meßbarer Menge vorlag, denn der C_{21}-Hydroxylase-Mangel behindert die Bildung von 11-Desoxy-Cortisol aus 17-Hydroxyprogesteron und führt somit zur ver-

mehrten Bildung von 11-Hydroxyandrostendion durch Anhäufung des Vorläufers Androstendion.

Nach neuesten Untersuchungen (Göbel, noch nicht veröffentlicht), kommt es durch intraadrenale Konversion zur Umwandlung von 11-Hydroxyandrostendion zu Andrenosteron. Die früher als charakteristisch angesehene Erhöhung von 11-Hydroxyandrosteron und 11-Keto-Ätiocholanolon (Metabolit des 11-Hydroxy-Androstendion) konnte nur in insgesamt 6 von 20 Patientinnen mit C_{21}-Hydroxylase-Mangel beobachtet werden.

Klinisch führt die latente Cortisolinsuffizienz bei schweren Fällen zur Belastungsinsuffizienz des Kreislaufs und bei besonders schweren Defekten auch zum Salzverlust infolge mangelhafter Bildung von Aldosteron.

Die vermehrte Testosteronbildung aus Vorstufen führt zur primären Amenorrhoe und Zeichen des Virilismus wie Hirsutismus und Klitorishypertrophie bis hin zum Bild des Pseudohermaphroditismus femininus. Bei den untersuchten Patientinnen handelte es sich jedoch um weniger schwerwiegende Ausprägungen des Enzymdefektes. Nur in der Hälfte der Fälle lag eine Periodenstörung vor, der Hirsutismus war meist nur leicht oder mäßig ausgeprägt. Die Gesamt-17-Ketosteroide-Ausscheidung war nur bei einer Patientin erhöht.

Ein 3β-Hydroxysteroiddehydrogenase-Mangel wurde anhand der erhöhten Dehydroepiandrosteron-Ausscheidung klassifiziert. Da unter der Einwirkung der 3β-Hydroxysteroidedehydrogenase aus 17α-HO-Pregnenolon und Dehydroepiandrosteron 17-Hydroxyprogesteron und Androstendion gebildet werden, kommt es bei Enzymmangel zum vermehrten Anfall von Dehydroepiandrosteron. Außer bei der Dehydroepiandrosteron bildenden Hyperplasie der NNR, wo sich deutlicher Hirsutismus, kräftige Muskulatur, Periodenstörungen und bei Adipositas Striae und prädiabetische Stoffwechsellage finden, tritt in der Mehrzahl der Fälle lediglich Hirsutismus, zum Teil begleitet von Akne, Periodenstörungen und Adipositats auf, wie es auch bei unseren Patientinnen der Fall war.

Ein C_{11}Hydroxylase-Mangel wurde angenommen bei sonst unauffälliger Verteilung der fraktionierten 17-Ketosteroide und auffallend niedrigen 11-Hydroxy-Androsteron- und 11-Hydroxy-Ätiocholanolon-Werten. Die C_{11}-Hydroxylase bildet aus Androstendion 11-Hydroxy-Androstendion.

Klinisch kommt es bei leichten Fällen lediglich zur Adipositas, Hirsutismus mit Akne und Periodenstörungen, und eventuell Hypertonie. Letzteres durch Anhäufungen von 11-Desoxycorticosteron (DOC). Bei unseren Patientinnen fand sich nur in einem Fall eine ausgeprägte Hypertonie.

Bei zwei Patientinnen, bei denen keine Abweichung der einzelnen Fraktionen vom Normwert auftrat, bei denen auch das Plasmatestosteron nicht erhöht war, muß ein konstitutioneller Hirsutismus angenommen werden.

Bei 9 Patientinnen lagen die fraktionierten 17-Ketosteroide nicht vor, so daß keine Klassifizierung möglich war.

Fraktionierte 17-Ketosteroide (mg/d)

Lfd. Nr.	Pat.	Andro-steron	Ätiocho-lanolon	Dehydro-epiandro-steron	11-Keto-androsteron	11-Keto-Ätiocho-lanolon	11-Hydroxy-Androsteron	11-Hydroxy-Ätiochola-nolon	Adreno-steron
1.	Sch.J.								
2.	Z.S.								
3.	S.G.								
4.	Z.C.	4,10	6,32	2,12	0,29	0,90	0,64	0,34	-
5.	H.J.	0,85	1,18	0,19	0,07	0,41	0,17	0,20	0,13
6.	K.E.	3,65	3,35	0,27	0,16	0,74	0,27	0,45	0,11
7.	K.U.	4,46	4,81	0,17	0,17	1,22	0,41	0,15	0,61
8.	W.M.								
9.	H.E.	1,86	5,00	0,44	0,45	0,75	0,47	0,71	0,38
10.	A.C.								
11.	K.G.	5,20	2,36	0,75	0,14	0,54	0,48	0,16	-
12.	M.K.	2,10	2,18	0,11	0,12	0,55	0,14	0,08	0,05
13.	B.E.	0,63	1,74	0,17	0,09	0,49	0,05	0,08	-
14.	S.U.								
15.	S.K.	5,24	5,62	12,56	0,65	2,24	0,65	0,60	-
16.	L.W.	1,96	2,32	0,45	0,60	1,63	0,81	0,34	0,35
17.	H.A.	1,59	3,32	1,02	0,22	0,68	0,18	0,50	0,41
18.	W.E.	2,90	3,27	1,47	0,33	1,13	1,05	0,75	0,29
19.	D.M.	2,05	3,82	0,29	0,15	0,42	0,26	0,15	-
20.	L.C.								

Lfd. Nr.	Pat.	Andro-steron	Ätiocho-lanolon	Dehydro-epiandro-steron	11-Keto-androsteron	11-Keto-Ätiocho-lanolon	11-Hydroxy-Androsteron	11-Hydroxy-Ätiochola-nolon	Adreno-steron
21.	K.L.	2,70	2,91	0,21	0,33	0,48	0,53	0,22	0,26
22.	R.D.	1,61	1,65	0,22	0,13	0,69	0,29	0,25	0,39
23.	B.U.	o,45	0,86	0,31	0,33	1,40	0,34	0,63	-
24.	R.R.	3,46	3,44	0,05	0,12	0,70	0,63	0,57	0,04
25.	B.A.	1,16	1,36	0,12	0,09	0,83	0,22	0,30	-
26.	S.M.	2,42	2,31	0,50	0,71	0,82	0,53	0,32	-
27.	K.E.	1,50	2,83	0,23	0,18	0,26	0,19	0,14	-
28.	F.H.	1,31	1,91	0,27	0,43	1,76	0,12	0,21	1,34
29.	S.H.	1,86	2,97	0,49	0,17	0,49	0,11	0,17	0,56
30.	P.L.	1,20	3,11	0,06	0,13	0,92	0,12	0,28	0,08
31.	V.E.	1,09	2,70	0,19	0,15	0,24	0,13	0,16	0,29
32.	R.S.	2,09	1,28	0,29	0,31	0,73	0,60	0,24	0,58
33.	W.S.	1,17	2,28	0,15	0,10	0,45	0,16	0,28	-
34.	H.G.	2,90	2,52	0,59	0,36	0,90	0,18	0,34	0,52
35.	W.M.	4,11	3,23	1,11	0,21	0,63	0,76	0,39	-
36.	R.D.	0,96	1,49	0,18	0,26	1,31	0,16	0,41	0,14
37.	H.E.	1,00	1,36	0,21	0,04	0,29	0,21	0,19	0,09
38.	L.R.								
39.	J.E.	0,73	0,98	2,63	0,17	0,59	0,14	0,16	0,41
40.	S.G.								
41.	V.W.	0,72	1,10	0,28	0,29	0,36	0,34	0,13	-
Normalwerte der fraktionierten 17-Ketosteroide (mg/d)									
		1,70-3,68	3,36-6,47	0,07-0,96	0,04-0,40	0,40-1,31	0,06-078	0,08-0,66	normalerweise nicht meßbar

Lfd. Nr.	Pat.	Gesamt-17-Ketosteroide (mg/d)	Testosteron (ng/ml)	Diagnose
Normalwerte		9,1 - 16,1	0,2 - 0,4	
1	Sch.J.	3,3	0,220	nicht klassifizierbar
2	Z.S.	5,5	0,346	nicht klassifizierbar
3	S.G.	13,0	0,442	nicht klassifizierbar
4	Z.C.	14,5		3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangel
5	H.J.	3,2	0,222	C-21-Hydroxylasemangel
6	K.E.	9,0		C-21-Hydroxylasemangel
7	K.V.	12,0	0,287	C-21-Hydroxylasemangel
8	W.M.	8,3	0,675	nicht klassifizierbar
9	H.E.	10,0	0,287	C-21-Hydroxylasemangel
10	A.C.		0,405	nicht klassifizierbar
11	K.G.	9,36	0,737	fraglicher 3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenasemangel
12	M.K.	5,33	0,416	C-21-Hydroxylasemangel
13	B.E.	3,24	0,128	fraglicher C-11-Hydroxylasemangel
14	S.V.	6,00	0,376	nicht klassifizierbar
15	S.K.	27,6	0,287	3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenasemangel
16	L.W.	8,46	0,366	C-21-Hydroxylasemangel
17	H.A.	7,93	0,247	kombinierter C-21-Hydroxylasemangel + 3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenasemangel
18	W.E.	11,19	0,475	kombinierter C-21-Hydroxylasemangel + 3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenasemangel
19	D.M.	7,15	0,302	fraglicher C-11-Hydroxylasemangel
20	L.C.			nicht klassifizierbar
21	K.L.	7,63	0,352	C-21-Hydroxylasemangel
22	R.D.	5,16	0,127	C-21-Hydroxylasemangel
23	B.U.	4,32		idiopathischer Hirsutismus
24	R.R.	9,00	0,323	C-21-Hydroxylasemangel
25	B.A.	4,08	0,123	fraglicher C-11-Hydroxylasemangel

Lfd. Nr.	Pat.	Gesamt-17-Ketosteroide (mg/d)	Testosteron (ng/ml)	Diagnose
26	S.M.	7,60	0,237	idiopathischer Hirsutismus
27	K.E.	5,32	0,180	fraglicher C-11-Hydroxylasemangel
28	F.H.	7,35	0,270	C-21-Hydroxylasemangel
29	S.H.	6,81		C-21-Hydroxylasemangel
30	P.L.	5,90		C-21-Hydroxylasemangel
31	V.E.	4,95	0,668	C-21-Hydroxylasemangel
32	R.S.	6,12	0,250	C-21-Hydroxylasemangel
33	W.S.	4,59		fraglicher C-11-Hydroxylasemangel
34	H.G.	8,30	0,337	C-21-Hydroxylasemangel
35	W.M.	10,44		3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenasemangel
36	R.D.	4,90	0,058	C-21-Hydroxylasemangel
37	H.E.	3,38	0,532	C-21-Hydroxylasemangel
38	L.R.	5,90	0,232	nicht klassifizierbar
39	J.E.	5,80	0,188	kombinierter C-21-Hydroxylase- und 3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenasemangel
40	S.G.		0,138	nicht klassifizierbar
41	V.W.	3,22	0,277	fraglicher C-11-Hydroxylasemangel

Verteilung der Enzymdefekte

	Patientenzahl	Prozent
C_{21}-Hydroxylase-Mangel	17	(53,0 %)
C_{11}-Hydroxylase-Mangel	6	(18,8 %)
3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangel	4	(12,5 %)
Kombinierter C_{21}-Hydroxylase- und 3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangel	3	(9,4 %)
Konstitutioneller Hirsutismus	2	(6,3 %)
	32	100,0 %

Außer dem Adrenosteron, das schon in meßbarer Form als pathologisch angesehen werden muß, waren die anderen Frak-

tionen der 17-Ketosteroide in jeweils höchstens 7 Fällen erhöht.

	Patienten-zahl	Prozent
Androsteron	6	18,8 %
Ätiocholanolon	3	9,4 %
Dehydroepiandrosteron	6	18,8 %
11-Keto-Androsteron	7	21,9 %
11-Keto-Ätiocholanolon	5	15,6 %
11-Hydroxy-Androsteron	7	21,9 %
11-Hydroxy-Ätiocholanolon	4	12,5 %

Die Mittelwerte der einzelnen Frationen wichen nicht signifikant von der Norm ab.

Mittelwerte der einzelnen Fraktionen

Fraktion	Patienten-zahl	Mittelwert ± Standardab-weichung mg/d)	Normalwerte (mg/d)
Androsteron	32	2,16 ± 1,35	1,70 - 3,68
Ätiocholanolon	32	2,67 ± 1,35	3,36 - 6,47
Dehydroepiandrosteron	32	0,87 ± 2,21	0,07 - 0,96
11-Keto-Androsteron	32	0,25 ± 0,17	0,04 - 0,40
11-Keto-Ätiocholanolon	32	0,80 ± 0,46	0,40 - 1,31
11-Hydroxy-Androsteron	32	0,35 ± 0,25	0,06 - 0,78
11-Hydroxy-Ätiocholanolon	32	0,31 ± 0,18	0,08 - 0,66

Ebenso waren die Mittelwerte von Testosteron insgesamt gegenüber der Norm nicht signifikant erhöht (M = 0,326 ± 0,175 ng/mL). Insgesamt fanden sich bei 8 von 34 Patientinnen (23,5 %) erhöhte Testosteronwerte. Die 17-Ketosteroide lagen mit dem Mittelwert 7,53 ± 4,38 mg/d sogar unter dem Normbereich. Die 17-Ketosteroide waren nur bei 3 von 38 Patientinnen (7,9 %) erhöht.

c) Mittelwertvergleiche und Korrelationen

Um die Abhängigkeit des Schweregrades des Hirsutismus vom Testosteron festzustellen, wurden Mittelwertsvergleiche zwischen den beiden Gruppen mit Hirsutismus I und Hirsutismus II und III angestellt. Dabei ergab sich eine auffällige, aber nicht signifikante Erhöhung des mittleren Testosteronwertes der 2. Gruppe gegenüber der Ersten. Bei den gesamten 17-Ketosteroiden konnte keine signifikante Erhöhung der 2. Gruppe gefunden werden, was allerdings angesichts der unzureichenden Aussagekraft dieser Methode über die biologisch aktiven Androgene nicht verwunderlich ist. Auch die Mittelwertsvergleiche der beiden Gruppen im Hinblick auf die fraktionierten 17-Ketosteroide zeigten bis auf 11-Hydroxy-Ätiocholanolon keinen signifikanten Unterschied. Die Erniedrigung des 11-Hydroxy-Ätiocholanolon (als Abbauprodukt des Cortisol) der Gruppe mit mäßigem bis schweren Hirsutismus gegenüber der Gruppe mit nur leichtem Hirsutismus war mit $p = 0,01$ signifikant. Diese Erniedrigung könnte ein Hinweis auf die latente Cortisol-Insuffizienz bei den Enzymdefekten sein. Allerdings müßte man dann eine entsprechende Erhöhung der Androstendion-Metaboliten erwarten. Dies war jedoch nicht der Fall. Die Mittelwertsvergleiche der beiden Gruppen mit und ohne familiäre Belastung zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Als drittes wurden die Mittelwerte von Testosteron und 17-Ketosteroiden der Gruppen mit und ohne Periodenstörung verglichen, da eventuell eine Erhöhung bei der ersten Gruppe zu erwarten war. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied.

Tabelle: Vergleich der Mittelwerte der fraktionierten 17-Ketosteroide/ml/die (± einfache Standardabweichung

$N_1 = 20$	$N_2 = 12$
Gruppe mit Hirsutismus Grad I	Gruppe mit Hirsutismus Grad II und Grad III
Androsteron	
2,01 ± 1,29	2,41 ± 1,47
p = 0,44 nicht signifikant	t = 0,81
Ätiocholanolon	
2,71 ± 1,24	2,62 ± 1,58
p = 0,86 nicht signifikant	t = 0,86
Dehydroepiandrosteron	
1,00 ± 2,74	0,67 ± 0,83
p = 0,70 nicht signifikant	t = 0,4
11-Keto-Androsteron	
0,25 ± 0,17	0,24 ± 0,17
p = 0,88 nicht signifikant	t = 0,16
11-Keto-Ätiocholanolon	
0,92 ± 0,52	0,60 ± 0,28
p = 0,079 nicht signifikant	t = 1,95
11-Hydroxy-Androsteron	
0,35 ± 0,28	0,36 ± 0,20
p = 0,92 nicht signifikant	t = 0,1
11-Hydroxy-Ätiocholanolon	
0,38 ± 0,20	0,19 ± 0,08
p = 0,01 signifikant	t = 3,12

Tabelle: Vergleich der Mittelwerte von Testosteron/ng/ml (± einfache Standardabweichung)

Gruppe mit Hirsutismus Grad I	Gruppe mit Hirsutismus Grad I und Grad II
$N_1 = 18$	$N_2 = 15$
0,279 ± 0,147	0,383 ± 0,197
p = 0,09 nicht signifiknant, aber auffällig	t = 1,73
Gruppe mit Menstruationsstörungen	**Gruppe mit normalem Zyklus**
$N_1 = 14$	$N_2 = 19$
0,342 ± 0,185	0,315 ± 0,175
p = 0,67 nicht signifikant	t = 0,43
Gruppe der Frauen ohne familiäre Belastung	**Gruppe der Frauen mit familiärer Belastung**
$N_1 = 19$	$N_2 = 14$
0,316 ± 0,204	0,339 ± 0,138
p = 0,72 nicht signifikant	t = 0,36

Tabelle: Vergleich der Mittelwerte von 17-Ketosteroiden/mg/die

Gruppe mit Hirsutismus Grad I	Gruppe mit Hirsutismus Grad II und Grad III
$N_1 = 20$	$N_2 = 16$
7,79 ± 4,32	7,75 ± 3,04
p = 0,97 nicht signifikant	t = 0,029
Gruppe mit Menstruationsstörungen	**Gruppe mit normaelm Zyklus**
$N_1 = 20$	$N_2 = 20$
8,47 ± 4,72	7,21 ± 2,77
p = 0,32 nicht signifikant	t = 0,997
Gruppe ohne familiäre Belastung	**Gruppe mit familiärer Belastung**
$N_1 = 24$	$N_2 = 12$
8,24 ± 4,23	6,84 ± 2,46
p = 0,29 nicht signifikant	t = 1,05

Korrelationen (Korrelationskoeffizienten)

	17-Keto-steroide gesamt	Andro-steron	Ätiocho-lanolon	Dehydro-epiandro-steron	11-Keto-andro-steron	11-Keto-Ätiocho-lanolon	11-Hydroxy-androsteron	11-Hydroxy-Ätiochola-nolon	Test-steron
Hirsu-tismus-dauer	-0,212 n.s.	0,041 n.s.	0,240 n.s.	-0,144 n.s.	0,185 n.s.	-0,142 n.s.	-0,106 n.s.	-0,110 n.s.	-0,071 n.s.
familiäre Belastung	-0,179 n.s.	-0,090 n.s.	-0,119 n.s.	-0,173 n.s.	-0,123 n.s.	-0,130 n.s.	-0,075 n.s.	-0,198 n.s.	0,058 n.s.
17-Keto-steroide	1,000	0,650 s.s.	0,794 h.s.	0,823 h.s.	0,385 s.s.	0,590 s.s.	0,560 s.s.	0,421 s.	0,104 n.s.
Testo-steron	0,104 n.s.	0,425 a.	0,171 n.s.	-0,026 n.s.	-0,128 n.s.	-0,211 n.s.	0,191 n.s.	-0,188 n.s.	1,000

n.s. = nicht signifikant

a. = auffällig p 0,1

s. = signifikant p 0,05

s.s. = sehr signifikant p 0,01

h.s. = hoch signifikant p 0,001

Es wurden weiter die Korrelationen zwischen der Dauer des Hirsutismus, dem Testosteronwert, den 17-Ketosteroiden und fraktionierten 17-Ketosteroiden sowie zwischen familiärem Auftreten und diesen Laborwerten bestimmt. Es fand sich kein signifikanter Unterschied.

Die Korrelationen der fraktionierten 17-Ketosteroide zu den Gesamt-17-Ketosteroiden waren natürgemäß alle positiv, allerdings mit unterschiedlicher Signifikanz. Zwischen den fraktionierten Ketosteroiden und Testosteron fand sich nur im Fall des Androsteron (als direktem Vorläufer bzw. Abbauprodukt) eine positive Korrelation, die allerdings nur auffällig war.

d) Behandlungserfolg

Von den 41 einbestellten Frauen erschienen nur 26 zur Kontrolluntersuchung. Davon wurde 1 Patientin nicht berücksichtigt (21), da sie mit dem niedrig dosierten Präparat SHB 209 AB und zusätzlich 1/2 Tablette Androkur behandelt wurde. Patientin 15 wurde wegen deutlich erhöhten Gesamt-17-Ketosteroiden und besonders starker prozentualer Erhöhung des Dehydroepiandrosteron zur stationären Kontrolle, wegen Verdacht auf ein Dehydroepiandrosteron bildendes Adenom der NNR zur stationären Behandlung einbestellt. Aufgrund der Bestimmung der fraktionierten 17-Ketosteroide unter Streß und unter Ruhebedingungen mit Rückgang des Dehydroepiandrosteron von 12,5 mg auf 7,7 mg konnte dies jedoch ausgeschlossen werden. Es handelte sich vielmehr um einen 3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangel der NNR. Abhängig vom vermehrten Cortisolbedarf der Peripherie unter Streß kommt es zum negativen Feedback und vermehrten ACTH-Ausschüttung mit noch gesteigerter Dehydroepiandrosteron-Produktion. Dieser Mechanismus ist typisch für den Enzymdefekt und schließt ein autonomes Dehydroepiandrosteron bildendes Adenom der NNR aus.

Von den übrigen Patientinnen, die nicht zur Kontrolle

erschienen, lehnte eine die Antiandrogen-Therapie wegen Kinderwunsch ab. Eine Patientin brach die Behandlung wegen Unverträglichkeit ab, eine andere setzte die Behandlung nach 3 Monaten von selbst ab, da sie vom Therapieerfolg enttäuscht war.

1. Hirsutismus

Unter der Therapie trat bei 21 Patientinnen (88%) eine deutliche Besserung ein. Nur bei 3 Patientinnen (12,4%) kam es zu keiner Besserung. Eine Verschlechterung unter der Behandlung, wie in anderen Untersuchungen berichtet, trat in keinem Fall ein.

Schweregrad des Hirsutismus	Pat. Zahl	Therapie-Erfolg
III	3	2 (67%)
II	11	10 (91%)
I	10	9 (90%)

2. Akne

Von den 24 Patientinnen hatten 13 zusätzlich eine Akne. Bei 12 von ihnen (92%) kam es zu einer Besserung. Nur in einem Fall kam es zu keinem Therapieerfolg. Bei 6 Patientinnen (46%) kam es zu völligem Verschwinden der Akne, bei 6 Patientinnen zu einer merklichen Besserung.

Therapieerfolg bei Akne	Pat.-Zahl	in %
völliges Verschwinden	6	46
Besserung	6	46
keine Änderung	1	8

3. Alopezie

Bei den zwei Patientinnen, die zusätzlich an einer Alopezie litten, kam es bei einer zu einer Besserung, bei der anderen trat keine Änderung ein.

4. Nebenwirkungen

Insgesamt gaben 8 (33%) der Patientinnen Nebenwirkungen an, dabei klagten 5 über Gewichtszunahme und nur 3 über sonstige Nebenwirkungen.

Nebenwirkungen		
Gewichtszunahme	6	(25%)
Kopfschmerzen	2	(8%)
Übelkeit	1	(4%)
Schwitzen	1	(4%)
Obstipation	1	(4%)
Depressionen	1	(4%)
Müdigkeit	1	(4%)

5. Gewichtszunahme

Zu einer Gewichtszunahme kam es bei 6 Patientinnen (25%), davon bestand bei zwei Patientinnen schon vorher eine Adipositas.
Der Mittelwert des Broca-Indexes aller Patientinnen änderte sich jedoch nur wenig, von 110% vor der Behandlung auf 101% nach der Therapie. Der Mittelwert des Gewichts aller Patientinnen änderte sich nur minimal.

Vor der Therapie	Nach der Therapie
Mittelwert ± Standardabweichung	Mittelwert ± Standardabweichung
61,8 kg ± 11,8	61,7 kg ± 11,3
p = 0,9 nicht signifikant	

6. Blutdruck

Der Blutdruck stieg bei keiner der Patientinnen wesentlich an. Auch die Mittelwerte zeigten keinen signifikanten Unterschied.

Vor der Therapie	Nach der Therapie
Mittelwert ± Standard-abweichung	Mittelwert ± Standard-abweichung
135,5 ± 20,3	134,5 ± 12,7
82,7 ± 10,3	86,1 ± 6,0
p = 0,8 nicht signifikant	p = 0,1 nicht signifikant

7. Zyklusstörungen

Bei allen Patientinnen kam es zu regelmäßigen Abbruchblutungen.

Tabelle: Übersicht über Behandlungserfolg

Lfd. Nr.	Pat.	Alter (Jahre)	Beginn (Lebensalter in Jahren)	Grad	Bermerkungen	Behandlungserfolg	Nebenwirkungen	Behandlungsdauer
1.	Sch.J.	16	14	I	Akne, Oligomenorrhoe	Besserung	Gewichtszunahme	5 Zyklen
2.	S.G.	19	9	II	Akne, Oligomenorrhoe	Besserung	-	5 Zyklen
3.	Z.C.	18	14	II	Akne	Besserung	Gewichtszunahme	5 Zyklen
4.	K.E.	19	12	I	Akne, Oligomenorrhoe	Besserung	Tendenz zur Gewichtszunahme	5 Zyklen
5.	K.V.	18	14	II	Akne, Adipositas	Besserung	Gewichtszunahme, Schwitzen, Obstipation, Kopfschmerzen Müdigkeit, Depressionen	5 Zyklen
6.	W.M.	20	13	III	Akne, Alopezie Oligomenorrhoe	keine Änderung	-	4 Zyklen
7.	H.E.	22	18	I	Akne, Alopezie	Besserung	-	5 Zyklen
8.	A.C.	22	14	I	Akne	Besserung	-	5 Zyklen
9.	K.G.	22	11	II	Akne, Adipositas	Besserung	-	5 Zyklen
10.	M.K.	23	13	II	-	keine Änderung	Gewichtszunahme	4 Zyklen

Lfd. Nr.	Pat.	Alter (Jahre)	Beginn (Lebens-alter in Jahren	Grad	Bemerkungen	Behandlungs-erfolg	Nebenwir-kungen	Behandlungs-dauer
11.	S.V.	23	17	II	Oligomenorrhoe	Besserung	-	5 Zyklen
12.	H.A.	25	20	I	Oligomenorrhoe	Besserung	-	5 Zyklen
13.	K.L.	30	13	II	Oligomenorrhoe	Besserung	Übelkeit	5 Zyklen
14.	R.R.	31	13	I	Akne	Besserung	-	5 Zyklen
15.	K.E.	34	29	II	labiler Hyper-tonus	Besserung	-	5 Zyklen
16.	F.H.	35	16	I	-	Besserung	-	5 Zyklen
17.	S.H.	34	14	II	Adipositas Hypertonus	Besserung	Gewichts-zunahme	5 Zyklen
18.	V.E.	38	37	I	Akne	keine Ände-rung	-	5 Zyklen
19.	R.S.	36	24	III	-	Besserung	-	5 Zyklen
20.	H.G.	37	14	I	Oligomenorrhoe	Besserung	-	5 Zyklen
21.	R.D.	38	17	I	Akne	Besserung	Kopfschmerzen Nachlassen der Libido	5 Zyklen
22.	H.E.	38	18	II	Adipositas	Besserung	-	5 Zyklen
23	J.E.	42	24	III	Akne, Poly-menorrhoe, la-biler Hyperto-nus	Besserung	-	5 Zyklen
24.	V.W.	42	37	II	-	Besserung	-	5 Zyklen

IV Diskussion der Ergebnisse

Zur Therapie des Hirsutismus wurden bisher die verschiedenartigsten Präparate aus ganz unterschiedlichen Stoffklassen angewandt. Dabei kommen zwei grundsätzlich verschiedene Angriffspunkte in Frage:

Einmal wurde versucht, zentral am Hypothalamus-Hypophysensystem anzugreifen, um die vermehrte Androgenproduktion in der NNR bzw. im Ovar zu drosseln. So wurden u.a. Dexamethason,Prednison,Prednisolon und Triamconolon eingesetzt, um die Produktion von Androgenen in der NNR zu unterdrücken. Dabei kam es zwar auch zu einem Absinken des Plasma-Testosteron-Spiegels sowie zur Senkung der 17-Ketosteroide im Urin, ein befriedigender Erfolg ließ sich jedoch nicht verzeichnen.

Ebensowenig führte der Versuch, die ovarielle Androge--produktion durch die Gabe von Sexualsteroiden, z.B. Ovulationshemmern, zu unterdrücken, zu überzeugenden Ergebnissen. Bei den oralen Antikonzeptiva ließen sich lediglich mit Chormadinaonacetat und Mestranol (Aconcen, das im Nov. 1970 aus dem Handel gezogen wurde) gewisse Erfolge erzielen. Der Grund für den mangelnden Erfolg der Antikonzeptiva dürfte auch darin liegen, daß sich unter den Gestagenen dieser Präparate eine Reihe mehr oder weniger stark androgen wirkender Derivate befinden, die sogar eher zu einer Verstärkung der Symptome führen können. So hatten auch 25% der von uns untersuchten Patientinnen vor der Behandlung mit Androcur Ovulationshemmer eingenommen, ohne eine Besserung festzustellen.

Im Gegensatz zu diesen zentral wirkenden Mitteln greift das Cyproteron sowie sein Acetat in der Peripherie an, indem es durch kompetitive Hemmung 5α-Dihydrotestosteron vom Androgen-Rezeptor der Erfolgsorgane verdrängt. Cyproteron-Acetat hat gleichzeitig eine starke gestagene Partialwirkung und wirkt damit antigonadotrop. Für den Behandlungserfolg dürfte deshalb neben der Primärwirkung am Erfolgsorgan auch der zentrale Effekt im Sinne der Hemmung der

Gonadotropin-Ausschüttung eine gewisse Rolle spielen.

Inzwischen liegen zahlreiche Untersuchungen über den Therapieerfolg von Cyproteronacetat bei der Behandlung von Akne und Hirsutismus vor. Nach einer kooperativen Erhebung an den Universitäts-Frauenkliniken in Berlin, Düsseldorf, Frankfurt, Hamburg und Ulm bei 602 Frauen und mehr als 5.000 Behandlungszyklen fand sich bei der Akne nach einem 3/4 Jahr ein Therapieerfolg von 100%. Bei Hirsutismus zeigte sich ein Erfolg nach einer Behandlung von 6-9 Monaten in 65% - 80% der Fälle, während sich die Alopezie nach 9-12 Monaten nur bei 50% der Patientinnen gebessert hatte (65).

Aus dieser Untersuchung geht auch hervor, daß sich ein Therapieerfolg zuerst bei der Akne, dann beim Hirsutismus und zuletzt bei der Alopezie einstellte. So zeigte sich bei einer Untersuchung von Braendle (11) schon nach 3 Monaten Behandlungsdauer bei der Akne ein Erfolg von 90%, nach 6 Monaten sogar 100%. Auch die übrigen Untersuchungen bestätigen den sehr guten Erfolg bei der Akne, die Zahlen liegen bei 77% - 100% (1,2,5,64). Beim Hirsutismus sind erste Erfolge meist erst nach dem 3. - 5. Monat zu sehen, nach 9 Monaten ist keine weitere Besserung mehr zu erwarten (33, 8). Die Behandlungserfolge liegen hier nach den verschiedenen Untersuchungen bei 50% bis 94,3% (33, 1,5,8, 11). Die schlechteste Erfolgsrate zeigt sich bei der Behandlung der Alopezie. Hier ist eine Besserung nur in 31,3% - 88,9% beschrieben (1, 5, 11, 2, 75).

Der Behandlungserfolg bezüglich des Hirsutismus war bei den von uns untersuchten Patientinnen für den kurzen Zeitraum der Behandlung (nicht über 5 Zyklen) mit 88% relativ hoch. Dieser vergleichsweise hohe Erfolg ist wahrscheinlich auf die selektierenden Faktoren zurückzuführen, welche die Gruppe der Nachuntersuchten aus der Gesamtgruppe herausfiltern. Der überraschend hohe Therapieerfolg bei den behandelten Patientinnen könnte darauf zurückzuführen sein, daß von den Patientinnen ohne Therapieerfolg viele gar nicht mehr erschienen.

Mögliche Gründe dafür, daß viele Patientinnen nicht zur Kontrolluntersuchung kamen, sind: Enttäuschung über mangelhaften Therapieerfolg, mangelnde Motivation oder aufgetretene Nebenwirkungen. Letzteres ist besonders wahrscheinlich, da bei den behandelten Patientinnen bemerkenswert wenig Nebenwirkungen zu verzeichnen waren. Für die größere Motivation der zur Kontrolle gekommenen Patientinnen spricht die Tatsache, daß in der behandelten Gruppe 42% einen Hirsutismus vom Grad I hatten und 58% einen Hirsutismus Grad II und III. Das Verhältnis bei der Gesamtgruppe war 61% zu 39%, die Mehrzahl hatte also nur einen leichten Hirsutismus.

Zu einer Besserung der Akne kam es bei unseren Patientinnen in 92% der Fälle, was den Ergebnissen der übrigen Untersuchungen entspricht.

Über die Prozentzahl der bisher erfaßten Nebenwirkungen liegen unterschiedliche Angaben vor. Bei unseren Patientinnen gaben 33% Nebenwirkungen an. Dabei klagten 6 über Gewichtszunahme und nur 3 über sonstige Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit, Müdigkeit, Schwitzen und Depressionen. Hammerstein gibt in seiner Untersuchung von 69 (33) an, es sei zu keinen ernsthaften Nebenwirkungen gekommen, die einen Therapieabbruch erforderliche machten. Er erwähnt Leistungsschwäche, Libidoverminderung sowie azyklische Blutungen. Ähnliche Erfahrungen werden von anderen Autoren berichtet; im Vordergrund der Nebenwirkungen standen Übelkeit, Mastodynie, Gewichtszunahme, Libidoverlust und Blutungsstörungen. Als schwerwiegende Nebenwirkung wurde jedoch auch einmal über eine Thrombose berichtet (15). Nach Angaben von Brändle machten die Nebenwirkungen jedoch nur in 2,5% der Fälle ein Absetzen notwendig. Neale et allii fanden fast gar keine Nebenwirkungen (5). Nach Hammerstein 1972 (64) traten bei 20% Müdigkeit und leichte Gewichtszunahme, bei 10% Abnahme der Libido ein. Ein Abbruch der Behandlung war bei 4,5% notwendig.

Nach anderen Untersuchungen (2) kam es allerdings bei allen Patientinnen zu Nebenwirkungen wie Brustvergrößerung,

Appetitzunahme und Müdigkeit. Ein Abbruch der Therapie war in 7,8% wegen starker Unverträglichkeit notwendig.

Bis jetzt liegen jedoch noch nicht genügend Untersuchungen vor, um besonders die Langzeit-Nebenwirkungen beurteilen zu können. Angesichts der doch nicht unerheblichen Nebenwirkungen sollte also die Indikation zur Behandlung mit Cyproteron-Acetat nicht allzu weit gestellt werden. Andererseits muß darauf hingewiesen werden, daß viele Patientinnen unter einem beträchtlichen Leidensdruck stehen, der seinerseits wieder zu entsprechenden psychosomatischen Erkrankungen führen kann.

Die Ursache des Hirsutismus bei der Frau ist - abgesehen von den bekannten endokrinologischen bzw. gynäkologischen Krankheitsbildern - noch weitgehend ungeklärt. Einigkeit herrscht zwar allgemein darüber, daß es sich um eine - teilweise nur gering - gesteigerte Androgen-Produktion handelt, jedoch wie es dazu kommt, ist noch nicht geklärt. Der sogenannte "idiopathische Hirsutismus" scheint eher eine Verlegenheitsdiagnose zu sein.

Die Annahme, daß es sich bei vielen Fällen um einen mehr oder weniger ausgeprägten Enzymdefekt im Bereich der NNR handelt, wodurch es zur Anhäufung von Vorstufen des Testosteron kommt, versuchten wir mit Hilfe der Untersuchung der fraktionierten 17-Ketosteroide zu untermauern. Dabei fand sich bei 17 (53%) Patientinnen ein C_{21}-Hydroxylase-Mangel, bei 6 (18,8%) ein C_{11}-Hydroxylasemangel, bei 4 (12,5%) ein 3β-Hydroxysteroiddehydrogenase-Mangel sowie bei 3 (9,4%) ein kombinierter C_{21}-Hydroxylase- und 3β-Hydroxysteroiddehydrogenase-Mangel. Damit zeigte sich bei über der Häfte der Patientinnen ein C_{21}-Hydroxylase-Mangel, was im Gegensatz zu früheren Untersuchungen steht, nach denen beim Erwachsenen der 3β-Hydroxysteroiddehydrogenase-Mangel am häufigsten ist (75). Es muß allerdings bemerkt werden, daß es sich hier um relativ milde Formen des Enzymmangels handelte, bei denen außer Hirsutismus lediglich noch teilweise Zyklusstörungen auftraten.

Auffallend war, daß der Mittelwert von Testosteron mit

M = 0,326 ± 0,175 gegenüber der Norm nicht signifikant erhöht war, allerdings fanden sich bei 23,5% der Patientinnen erhöhte Testosteronwerte. Dies entspricht auch anderen Untersuchungen über den Testosteronspiegel bei Frauen mit Hirsutismus (57, 61). Ein Grund ist, daß das Gesamt-Testosteron im Serum nur ungenau die biologische Aktivität wiedergibt. Schon eher ist dazu das freie Testosteron geeignet. Daß durch die Bestimmung des Gesamt-Testosteron zumindest grobe Abweichungen erfaßt werden, wird dadurch nahegelegt, daß sich bei Vergleichen der Mittelwerte eine auffällige Erhöhung des Testosteron der Gruppe mit stärkerem Hirsutismus gegenüber der mit nur milder Ausprägung fand.

Insgesamt bleiben, was den Stoffwechsel der Androgene bei der Frau betrifft, noch viele Fragen offen, z.B. die Frage der zentralen Steuerung oder das Ausmaß der peripheren Konversion.

V ZUSAMMENFASSUNG

- Bei 42 Patientinnen der Universitäts-Poliklinik Tübingen mit den Symptomen Hirsutismus und Akne wurde anhand der Untersuchung der fraktionierten 17-Ketosteroide eine Klassifizierung nach Enzymdefekten der NNR durchgeführt, sowie der Behandlungserfolg und die Nebenwirkungen unter der Therapie mit Cyproteronazetat und Äthinylöstradiol untersucht.

- Dabei fand sich bei 53% der Patientinnen ein C_{21}-Hydroxylase-Mangel, bei 18,8% ein C_{11}-Hydroxylase-Mangel, bei 12,5% ein 3β-Hydroxysteroiddehydrogenase-Mangel sowie bei 9,4% ein kombinierter C_{21}-Hydroxylase- und 3β-Hydroxysteroiddehydrogenase-Mangel. Bei 6,3% lag ein konstitutioneller Hirsutismus vor.

- Bei dem Vergleich der Mittelwerte fand sich weder bei Testosteron noch bei den Gesamt-17-Ketosteroiden noch bei den fraktionierten 17-Ketosteroiden eine signifikante Abweichung gegenüber der Norm.

- Es wurden außerdem die Mittelwerte von Testosteron, Gesamt-17-Ketosteroiden sowie fraktionierten 17-Ketosteroiden der Gruppe mit weniger ausgeprägtem Hirsutismus gegenüber der mit stärker ausgeprägtem Hirsutismus sowie der Gruppe mit familiärer Belastung gegenüber der ohne familiäre Belastung und der Gruppe mit Menstruationsstörungen gegenüber der mit normalem Cyklus verglichen. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

- Der Behandlungserfolg bezüglich des Hirsutismus betrug bei einer Behandlung über 5 Zyklen 88%, zur Besserung der Akne kam es bei 92%.

- 33% der Patientinnen klagten über Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, Übelkeit, Müdigkeit, Schwitzen und Depressionen.

VI LITERATURVERZEICHNIS

1. NEUMANN, F., G. DÖRING und C. HOSSFELD:
Sexualhormone. In: Endokrinologie II und Fortpflanzung, Urban & Schwarzenberg 1972

2. EHNINGER, H.:
Die Bedeutung der Dehydroepiandrosteron-Bestimmung für Differentialdiagnose und Therapie des Hirsutismus. Inaugural-Dissertation, Tübingen 1975

3. TAMM, H. und W. BEISCHER:
The urinary excretion of testosterone and epitestosterone in females following intravenous infusions of testosterone before and during treatment with an anti-androgen (cyproteron). Acta Endocrinologica 59 1968, S. 454-458

4. ENGELHARDT, D. and H.J. KARL:
Metabolism of testosterone by human skin with reference to sex chromosome anomalies. Acta Andocronologica Suppl 152 1971, S. 12

5. NEALE, CH., D. KREBS and G. BETTENDORF:
Behandlung der Akne, des Hirsutismus und der Alopezie mit Cyproteron-Acetat und Äthinyl-Oestradiol. Acta endocr. Suppl 152 1971, S. 13

6. WERDER, K.v., B. ETTINGER, G.C. THENAERS and P.H. FORSHAM:
Plasmatestosterone in hirsute women: diagnostic significance of stimulation-suppression-Test. Acta endocr. Suppl. 152 1971, S. 16

7. ZAUN, H.:
Beobachtungen zur Wirkung von Cyproteronacetat auf das Haarwachstum. Acta endocr. Suppl. 152 1971, S. 17

8. ROSSBERG, L., S. LAUR, F. ZIELSKE und J. HAMMERSTEIN:
Reversed sequential therapie of hirsutism using cyroterone acetate. Acta endocr. Suppl. 152 1971, S. 14

9. ZIELSKE, F., R. DREYKLUFT, U. MAGNUS und J. HAMMERSTEIN:
Reversed sequential therapie of hirsutism using cyproterone acetate. Acta end ocrinologica Suppl. 152 1971, S. 15

10. TAMM, J., K.D. VOIGT, M. SCHÖNRACK und E.LUDARIG:
The effekt of orally administered cyproterone on the sebum produktion in human subjects. Acta endocrinologica Suppl. 63 1970, S. 50-58

11. BRAENDLE, W., H. BOESS, M. BRECKWOLDT, CH. LEVEN und G. BETTENDORF:
Wirkung und Nebenwirkung der Cyproteronacetatbehandlung. Arch. Gynäk. 216 1974, S. 335-345

12. SZAMATOWICZ, M. and M. KULIKOWSKI:
Unbound plasma 17β-hydroxysteroids and testosterone binding globulin (TeBG) as an index of androgenicity in normal and hirsute girls with menstrual disturbances. Endokrinologie 64 1974, S. 58-62

13. NEUMANN, F.:
Antiandrogene. Med. Klinik 68 1973, S. 329-333

14. NEUMANN, F. und H. STEINBECK:
Antiandrogene. Der Internist 12 1971, S. 198-205

15. ROSENFIELD, R.L.:
Relationship of androgens to female hirsutism and infertility. J. of Reprod. Med. 11 1973, S. 87-95

16. BERCOVICI, J.P. et H.-H. FLOCH:
Les Anti-Androgenes en 1974. L Année du Practicien 24 1974, S. 4425-4432

17. BUCKLE, R.M.:
Hirsutsm. The Practitioner 208 1972, S. 369-369

18. Denef, C., M. Vandepute and P. de MOOR:
Paradoxical effects of the androgen antagonist cyproterone acetate on steroid metabolism in the rat. Endocrinology 83 1968, S. 945-954

19. NEUMANN, R., R. von BERSWORDT-WALLRABE, W. ELGER, H. STEINBECK, J.D. HAHN and M. KRAMER:
Aspects of androgen-dependent events as studied by andiandrogens Recent Progress in Hormone Research 26 1970, S. 337-404

20. MOWSZOWICZ, J., D.E. BIEBER, E.W. CHUNG, L.P. BULLOCK and C.W. BARDIN:
Synandrogenic and antiandrogenic effect of progestins: comparison with nonprogestional antiandrogens. Endocrinology 95 1974, S. 1589-1599

21. CLAVADETSCHER, P. und H. WEBER:
Klinische Nebenwirkungen und biochemische Veränderungen unter Ovulationshemmern. Schweiz. med. Wschr. 103 1973, S. 231-237

22. HENSLEIHG, P.A., R.P. CARTER and H.E. GROTJAN:
Fetal protection against masculinization with hyperreactio luteinalis and virilisation. J. clin. endocrinol. and metab. 40 1975, S. 813-823

23. GIVENS, J.R., R.N. ANDERSEN, J.B. RAGLAN, W.L. WISER and E.S. UMSTAT:
Adrenal function in hirsutism I. Diurnal change and

response of plasma androstenedione, testosterone, 17-hydroxyprogesterone, cortisol, LH and FSH to dexamethasone and 1/2 unit of ACTH. J. clin. endocrinol. 40 1975, S. 988-1000

24. BARDIN, C.W., W.C. HEMBREE and M.B. LIPSETT:
Suppression of testosterone and androstenedione production rates with dexamethasone in women with idiopathic hirsutism and polycystic ovaries. J. clin. endocr. 28 1968, S. 1300-1306

25. BARLAS, P. H. RÖHNER, A. WUMER, P. TELLER und A.E. SCHINDLER:
Der Einfluß von Medikamenten auf den Steroidstoffwechsel der normalen Plazenta. Arch. Gynäkol. 219 1975, S. 280

26. DÖRNER, G.:
Zur Bedeutung prä- oder perinataler Umweltbedingungen für die postnatale Regelung neuroendokriner Systeme. Endokrinologie 61 1973, S. 107-123

27. CORVOL, P., A. MICHAND, J. MENARD, M. FREIFELD and J. MAHONDEAN:
Antiandrogenic effect of spirolactones mechanism of action. Endocrinology 97 1975, S. 52

28. MIES, R. und W. WINKELMANN:
Behandlung mit Antiandrogenen. Deutsche Med. Wochenschrift 99 1974, S. 255-257

29. FERRIMAN, D. and J.D. GALLWEY:
Clinical assesment of body hair growth in women. J. clin. Endocr. 21 1961, S. 1440ff.

30. TASHINA, C.K. and J. LUMENG:
Breast tumours and hirsutism. Lancet 2 1974, S. 360

31. DÖRWALD, R.:
Klinische Ergebnisse mit Chlormadinonacetat und Mestranol bei der Behandlung des Hirsutismus. Inaugural-Dissertation Düsseldorf 1972

32. TETTNER, M.:
Klinische Ergebnisse mit Cyproteronacetat und Äthinylöstradiol bei der Behandlung des Hirsutismus und anderer Virilisierungserscheinungen. Inaugural-Disseration Düsseldorf 1974

33. HAMMERSTEIN, J. und B. CUPCEANCU:
Behandlung des Hirsutismus mit Cyproteronacetat. Deutsche Med. Wochenschrift 94 1969, S. 829-834

34. ISMAIL, A.A.A., D.W. DAVIDSON, A.R. SONKA, E.W. BARNES, W.J. IRVINE, H. KLILIMNIK and Y. VANDERBEEKEN:
The evaluation of the role of androgens in hirsutism and the use of a new anti-androgen "cyproteroneacetate" for therapy. J. clin. Endrocr. 39 1974, S. 81-95

35. GORDON, G.G., A.L. SOUTHREN, S. TOCHIMOTO, J. OLIVO, K. ALTMANN, J. RAND and L. LEMBERGER:
Effect of medroxyprogesteroneacetate (Provera) on the metabolism and biological activity of testosterone. J. clin. Endocr. 30 1970, S. 449-456

36. BROTHERTON, J., J.L. BURTON and S. SHUSTER:
Action of cyproterone acetate. Lancet July 20 1974, S. 176

37. KAISER, E., E.-G. LOCH, G. WINCKELMANN, F. SCHÖPF, M. DIETZ und P. HARTMANN:
Behandlung mit Antiandrogenen bei der Frau. Med. Welt 27 1976, S. 1836-1841

38. LOCH, E.G.:
Die Diagnostik des Androgenüberschusses der Frau. Med. Welt 27 1976, S. 1841-1842

39. SCHINDLER, A.E.:
Physiologie der Androgene und Wirkung der Antiandrogene bei der Frau. Med. Welt 27 1976, S. 1830-1836

40. PAETZMANN, H., F. ELSÄSSER, J. HALLER and R. HÄFFELE:
Supression and stimulation of plasma testosterone and DHT in hirsute women. Acta endocr. Suppl. 173 1973, S. 170

41. ROOK, A.:
Endocrine influences on hair growth. Brit. Med. J. 1 1965, S. 609-614

42. FLOERSHEIM, Y. and P.J. KELLER:
Hormonale Behandlung des Hirsutismus. Schweiz. med. Wochenschrit 106 1976, S. 573-574

43. ROSENFIELD, R.L., E.N. EHRLICH and R.E. CLEARY:
Adrenal and ovarian contributions to the elevated free plasma androgen levels in hirsute women. J. clin. endocr. 34 1972, S. 92-98

44. ROSENFIELD, R.L.:
Plasma testosterone binding globulin and indexes of the concentration of unbound plasma androgens in normal and hirsute subjects. J. clin. endocr. 32 1971, S. 717-728

45. CASEY, H.J. and NABARRO, J.D.N.:
Plasma testosterone in idiopathic hirsutism, and the changes produced by adrenal and ovarian stimulation and suppression. J. clin. endocr. 27 1967, S. 1431.1435

46. SOUTHREN, A.L., G.G. GORDEN, S. TOCHIMOTO, J. OLIVO, D.H. SHERMANN and G. PINZEN:
Testosterone and androstenedione metabolism in the polyzystic ovary syndrome: studies of the percentage binding of testosterone in Plasma. J. clin. endocr. 29 1969, S. 1356-1363

47. VERMEULEN, A., L. VERDONCK, M. von der STRAETEN and N. ORIE:
Capacity of the testosterone-binding globulin in human plasma and influence of specific binding of testosterone on its metabolic clearance rate. J. clin. endocr. 29 1969, S. 1470-1480

48. ZUMOFF, B., H.L. BRADLOW, J. FINKELSTEIN, R.M. BOYAR and L. HELLMANN:
The influence of age and sex on the metabolism of testosterone. J. clin. endocr. 42 1976, S. 703-706

49. MAHESH, V.B., R.B. GRENNBLATT, C.K. AYDAR, S. ROY, R.A. PUEBLA and J.O. ELLEGOOD:
Urinary steroid excretion patterns in hirsutism. I. Use of adrenal and ovarian supression test in the study of hirsutism. J. clin. endocr. 24 1964, S. 1283-1292

50. MAHESH, V.B. and R.B. GREENBLATT:
Urinary steroid excretion patterns in hirsutism. II. Effect of ovarian stimulation with human pituitary FSH on urinary 17-Ketosteroids. J. clin. endocr. 24 1964, S. 1293-1302

51. FAZEKAS, A.G. and T. SANDOR:
The metabolism of dehydroepiandrosterone by human scalps hair follicles. J. clin. endocr. 36 1973, S. 582-586

52. RASTOGI, O.K., R.J. DASH, B.R. SHARMA, R.C. SAWHNEY and R. Sialy:
Circadian responsiveness of the hypothalamo-pituitary axis. J. clin. endocr. 42 1976, S. 798-892

53. NICHOLS, T., C.A. NUGENT and F.H. TYLER:
Glucocorticoid suppression of urinary testosterone excretion in patients with idiopathic hirsutism. J. clin. endocr. 26 1966, S. 79-86

54. HUQ, M.S., M. PFAFF, D. JESPERSEN, I.R. ZUCKER and M.A. KIRSCHNER:
Concurrence of aldosterone, androgen and cortisol secretion in adrenal venous effluents. J. clin. endocr. 42 1976, S. 230-238

55. KIRSCHNER, M.A., C.W. BARDIN, W.C. HEMBREE and G.T. ROSS:
Effects of estrogen administration on androgen production and plasma luteinizing hormone in hirsute women. J. clin. endocr. 30 1970, S. 727-732

56. BARDIN, C.W., W.C. HEMBREE and M.B. LIPSETT:
Suppression of testosterone and androstenedione production rates with dexamethason in women idiopathic hirsutism and polyzystic ovaries. J. clin. endocr. 28 1968, S. 1300-1306

57. HORTON, R. and J. NEISLER:
Plasma androgens in patients with the polycystic ovar syndrome. J. clin. endocr. 28 1968, S. 479-484

58. HERI, R., K. FLORANCE, P. KAZIOL and S.v. CLEAVE:
A biological profile of a non steroidal antiandrogen SCH 1353 (4'-Nitro-3'-Trifluoromethylisobutyranilide). Endocrinology 91 1972, S. 427-437

59. MANVAIS-JARVIS, P., F. KUTTENN and N. BANDOT:
Inhibition of testosterone conversion to dihydrotestosterone in men treated percutaneously by progesterone. J. clin. endocr. 38 1974, S. 142-147

60. VERMEULEN, A., T. STOICA and L. VERDONCK:
The apparent free testosterone concentration, an index of androgenicity. J. clin. endocr. 33 1971, S. 759-767

61. KARP, L. and W.L. HERMANN:
Diagnosis and treatment of hirsutism in women. Obstet and Gynecol. 41 1973, S. 283-294

62. HÄFFELE, R., F. ELSÄSSER und A. KÖNIG:
Cyproteronacetat: Wirkungen auf das hormonelle System bei Frauen mit Hirsutismus. Archiv für Hynäkologie 219 1975, S. 579

63. ELSÄSSER, F., R. HÄFFELE und A. KÖNIG:
Verhalten von Plasma-Steroiden bei hirsuten Frauen unter Anwendung von Dexamethason-HCG-Tests. Archiv für Gynäkologie 219 1975, S. 580

64. HAMMERSTEIN, J.:
Antiandrogene. Archiv für Gynäkologie 214 1973, S. 243-247

65. KARSCHNIA, R., K. ENGEL und D. SINA:
Die Beeinflussung der Testosteronbiosynthese im Rattenhoden durch Cyproteronacetat. Archiv für Gynäkologie 214 1973, S. 248-249

66. LAURITZEN, CH.:
"Beeinflussung des Endokriniums durch Antiandrogene". Archiv für Gynäkologie 214 1973, S. 250-251

67. EI-NES, D.B.:
Development and biosynthesis of androgens. International Symposion on Androgens and Antiandrogens. Milano April 26-28 1974

68. VERMEULEN, A.:
Transport and distribution of androgens at different ages. International Symposion on Androgens and Antiandrogens. Milano April 26-28 1974

69. KIRSCHNER, M.A., J.B. JACOBS:
Combined ovarian and adrenalein catheterization to determine the site(s) of androgen overproduction in hirsute women. J. clin. Endocrin. 33 1971, S. 199-209

70. WIECHERT, R.:
Verfahren zur Herstellung von 6-Chlor-1,2α-methylen-β^6-17α-hydroxy-progesteronestern. Deutsche Auslegeschrift 1.158.966 1963

71. NEUMANN, F., W. ELGER, H. STEINBECK und R. von BERSWORDT-WALLRABE:
Antiandrogene. In: Klein, das Testosteron - die Struma. 13. Symposion dtsch. Ges. Endokrinologie Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968

72. LIAO, S.:
Androgen actions: receptors and rapid responses in rat prostate. International symposium on androgens and antiandrogens. Milano, April 26-28 1976

73. CHIARA, F., L. CHIODI and A. LAURIA:
Effects of cyproterone acetate (CPA) on testis and androgen target organism in the rat. International symposium on androgens and antiandrogens. Milano, April 26-28 1976

74. EICHNER, M., D. GUPTA, A. GRUNDLING and K. RAGER:
Age dependent effect of cyproteronacetate on pituitary and peripheral levels of gonadotropins following LH-RH. International symposium on androgens and antiandrogens. Milano, April 26-28 1976

75. GÖBEL, P.:
Nebenniere und Hirsutismus der Frau. Die Therapiewoche 18 1968, S. 729-735

76. GÖBEL, P., F. HENI und A. d'ADDABO: Eine Methode zur papierchromatographischen Trennung und quantitativ-kolorimetrischen Bestimmung der 17-Ketosteroide im Urin. Hoppe Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie 311 1958, S. 201-212

Lebenslauf

Am 3.8.1950 wurde ich, Marianne Kegel, als Tochter des Univ.-Professors Dr. Gerhard Kegel und seiner Ehefrau Irmgard, geb. Vethake in Köln-Lindenthal geboren.

Von 1957 - 1961 besuchte ich die Ev. Volksschule Lindenberger Allee in Köln, von 1961 - 1969 das Alt- und Neusprachliche Gymnasium Kaiserin Augusta-Schule in Köln, wo ich am 21.6.1969 das Abitur bestand.

Im Wintersemester 1969/70 studierte ich an der Universität Bonn Chemie.

1970 begann ich das Medizinstudium an der Universität Tübingen, wo ich am 7.1.1976 das Medizinische Staatsexamen bestand.

Als Medizinalassistentin tätig war ich vom 1.3.76 bis 30.6.76 an der Univ.-Hautklinik Tübingen, vom 1.9.76 bis 31.12.76 an der Neurologischen Univ.-Klinik Tübingen, vom 1.1.77 bis 30.4.77 an der Berufsgenoss. Unfallklinik in Tübingen und vom 1.6.77 bis 31.9.77 am Karl-Olga-Krankenhaus in Stuttgart.

Vom 1.1.78 bis 1.6.80 arbeitete ich als Assistenzärztin auf der Inneren Abteilung des Knappschaftskrankenhauses in Bochum-Langendreer.

Seit dem 1.7.1980 arbeite ich als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Pathologischen Institut der Universität Bochum.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (07472) 22145